UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1973 N° 24

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Louis-Noël GORY
(Né le 17 Janvier 1948, à Paris-XV[e])

Présentée et soutenue publiquement le

PANCRÉATITE CALCIFIANTE SECONDAIRE A UN DIABÈTE JUVÉNILE

Président de Thèse : Monsieur Paul MILLIEZ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI[e]
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544722_0004

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Louis-Noël GORY
(Né le 17 Janvier 1948, à Paris-XV°)

Présentée et soutenue publiquement le

PANCRÉATITE CALCIFIANTE SECONDAIRE A UN DIABÈTE JUVÉNILE

Président de Thèse : Monsieur Paul MILLIEZ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

Qui m'ont soutenu et entouré de leur constante affection.

A Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
de présider cette thèse

Qu'il en soit infiniment remercié

A Monsieur le Professeur Agrégé ROGE

avec mes sentiments de vive gratitude

pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

A Monsieur le Docteur R. DEUIL

qui a bien voulu me confier ce sujet,

et dont les conseils m'ont permis de le

mener à bien.

A MES MAITRES :

Mr le Pr JUSTIN - BESANCON
le Pr POILLEUX.

Mr le Dr PY
le Dr CALLEROT
le Dr RENDU
le Dr DEUIL.

P A N C R E A T I T E C A L C I F I A N T E

" S E C O N D A I R E "

A

U N D I A B E T E J U V E N I L E.

I N T R O D U C T I O N

A l'occasion de la présentation de deux cas personnels de pancréatite chronique lithiasique révélée plusieurs années après le début d'un diabète se trouve posé le problème de la réalité de cette chronologie.

La proposition inverse - Diabète secondaire à une pancréatite chronique - est connue de longue date, et a fait l'objet de publications multiples.

Sont éliminés d'emblée les cas de survenue d'une pancréatite aigüe chez un sujet diabétique : SCHUMACKER en retrouve 19 cas publiés dès 1940.

Dans les observations présentées, la discussion repose sur :

- l'étude de la pancréatite et de son rapport avec les hypothèses pathogéniques habituelles des pancréatites chroniques.

- L'étude du diabète : diabète sucré juvénile ou "Diabète pancréatique".

P R E S E N T A T I O N

D E S D O S S I E R S

Madame PLE.... J. , née le 20.01.1935

Le diabète est découvert en 1946, à l'âge de 11 ans, à l'occasion d'un coma acidocétosique inaugural. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de diabète ; on signale des antécédents personnels d'oreillons.

L'évolution de ce diabète est émaillée de trois comas (1 acidocétosique et 2 hypoglycémiques).

En 1958, soit à l'âge de 23 ans, apparaît une diarrhée stéatosique. Il n'y a aucune douleur abdominale. En 1961, 1963, 1966 se succèdent trois grossesses, avec césarienne au 8ème mois, et naissance de trois enfants bien portants de poids respectif : 3,750 Kg, 2,850 kg, 3,200 kg. La ligature des trompes est effectuée après le 3ème accouchement.

Le diabète est jusqu'alors assez régulièrement équilibré par :
- 25-30 unités d'insuline ordinaire,
- 25-30 unités d'insuline protamine zinc,
- un régime comprenant 180 g. d'hydrates de carbone.

Dès 1962, soit après 16 ans d'évolution du diabète, sont observées les premières atteintes oculaires (micro-anévrysmes).

En 1963 : pyélonéphrite bi-latérale,
En 1965 : hospitalisation au cours de la 3ème grossesse.
- Une urographie intra-veineuse est pratiquée, en bilan d'une infection urinaire récidivante. Les cavités pyélo-calicielles sont dilatées, "évoquant une pyélonéphrite chronique". Il existe des calcifications grumeleuses, manifestement pancréatiques.

- La biligraphie montre une vésicule augmentée de volume, normale par ailleurs, et confirme la présence de calcifications

d'origine pancréatique.

La diarrhée graisseuse persiste depuis 1958. La coproculture montre une flore microbienne banale. Le test de Trémolières montre que 0,10 g d'iode sont éliminés en 24 H., soit 10% de l'iode ingéré.

Le bilan lipidique est normal, l'amyglasémie est à 95 unités Wolgemuth.

Le bilan du diabète montre que les complications oculaires se sont majorées :

- A droite : petite hémorragie maculaire, et quelques hémorragies disséminées de la région permaculaire ;
- A gauche, pas d'hémorragies, zône maculaire craquelée.

L'équilibre du diabète est réalisé par un régime comprenant 150 g. d'hydrates de carbone, 24 unités d'Insuline ordinaire, 20 unités d'Insuline Zinc Protamine.

Les fonctions rénales sont normales. Il existe une leucocyturie (17.000 GB/mn) ; les urines sont stériles.

En 1969 les complications oculaires nécessitent des photocoagulations répétées.

En 1970 est envisagée l'hypophysectomie, afin de diminuer l'évolutivité de la rétinopathie.

Le bilan pré-opératoire montre :

- une rétinopathie asséchée, partiellement, quelques micro-anévrysmes, des hemorragies en flammèche, avec des néo-vaisseaux péri-maculaires. Pas d'exsudats.

- une nouvelle urographie intra-veineuse montre une image d'hydronéphrose bilatérale, et retrouve les calcifications pancréatiques.

- La stéatorrhée persiste ; le test de Trémolières est refait : 13% de l'iode ingéré est excrété. L'amylasémie est à 60 UW. Amylasurie : I6 UW. Cholestérol : 2,80 g/l. Lipides totaux : 6,3 g/l.

- L'étude de la digestion des selles montre un aspect graisseux de celles-ci, avec odeur butyrique, un poids sec de 29 g %. La digestion des graisses et des fibres musculaires est insuffisante , et on note la présence en abondance de graisses neutres, savons et acides gras.

- Il n'y a pas d'atteinte cardiaque.

- Le bilan phosphocalcique est normal.

- les fonctions glomérulaires sont perturbées (clearance uréique : 45 ml/mn, clearance de la créatinine : 77 ml/mn, protéinurie : 1,10 g/24 H.

- il existe une neuropathie périphérique avec abolition des réflexes myotatiques.

L'hypophysectomie a lieu en JUIN I970.

Les suites en sont simples : l'insuffisance surrénale est compensée par 25 mg d'hydrocortisone per os, le diabète est équilibré par 20 unités d'insuline zinc mixte.
Sur le plan oculaire, on note une rapide amélioration subjective.

Cette heureuse évolution est troublée par l'apparition de troubles psychiques (accès maniaque) attribués à la corticothérapie et qui cèdent aux neuroleptiques.

Deux mois après :

Diabète équilibré par 12 unités d'insuline mixte. Il existe quelques malaises hypoglycémiques.

Apparition d'hypothyroïdie.

Une ponction biopsie rénale est pratiquée, qui montre :
- une glomérulopathie diabétique de Kimmelstiel-Wilson.
- des lésions vasculaires et tubulo-interstitielles.

En novembre 1970

La malade est réhospitalisée et décède au cours d'un coma hypoglycémique prolongé.

L'autopsie est pratiquée le 21.11.1970 à l'Hôpital SAINT-LOUIS.

Macroscopiquement, on note :

- un foie relativement ferme, apparaissant stéatosique à la coupe,
- des voies biliaires perméables, la vésicule biliaire n'est pas lithiasique.
- le pancréas est de petite taille, il semble exister un oedème périphérique. A la coupe on note d'importantes calcifications de toutes les ramifications canalaires et du Wirsung, depuis la tête jusqu'au niveau de la queue. Le parenchyme, qui est assez blanchâtre est ferme et relativement peu important.
- l'aorte abdominale et thoracique, ainsi que les coronaires sont absolument indemnes de toute lésion athéromateuse.

Sur le plan histologique :

- le pancréas est le siège d'une sclérose diffuse, au sein de laquelle on retrouve quelques petits éléments de tissu pancréa-

tique exocrine, eux-mêmes remaniés par une fibrose interlobulaire et des îlots de Langerhans. Par endroits ces ilôts sont absolument isolés dans cette sclérose.

On note également des zones de dédifférenciation canaliculaire et un aspect pseudo-kystique pancréatique, par dilatation des canaux excréteurs.

- les reins : il existe plusieurs sortes de lésions :

+ des formations abcédées intra-corticales et médullaires avec un enduit purulent du bassinet. Cette suppuration est faite d'un produit nécrotique au sein duquel on reconnaît des filaments mycéliens et des spores.

+ d'autre part, il existe des lésions scléroatrophiques au niveau du tissu interstitiel et au niveau de certains glomérules en pain à cacheter.

+ au niveau d'autres glomérules, il existe des lésions de type Kimmelstiel et Wilson, avec sclérose nodulaire au sein du floculus.

Conclusion histologique :

"L'examen histologique de cette malade a permis de retrouver une pancréatite chronique avec fibrose mutilante, ne laissant persister que peu de parenchyme pancréatique, exocrine et endocrine, sans cependant de lésions au niveau des ilôts de Langerhans. D'autre part, il existe des lésions de suppuration rénale et excréto-urinaire en relation avec une infection à candida."

Monsieur SIM H... né en 1916

C'est fortuitement que le diabète est découvert en 1952 à l'âge de 36 ans (la glycémie est à 1,60 g/l avec une glycosurie à 12 g/l). Le malade mesure 1,67 m. pour un poids de 68 kgs. Il existe des antécédents familiaux : sa soeur et son père sont à l'insuline.

Pendant IO ans, ce diabétique sera équilibré par un régime seul. En 1953, il signale une crise de coliques néphrétiques, qui ne fait l'objet d'aucune exploration.

En 1963, l'emploi d'une association biguanides-sulfamides s'avère nécessaire, et pendant dix ans les doses seront progressivement augmentées.

En 1966, à la suite de plusieurs crises de coliques néphrétiques est pratiquée une urographie intra-veineuse qui montre : "quelques concrétions visibles à droite du corps de L4 et à gauche de la transverse de L2, ayant des rapports variables avec l'arbre urinaire".

En 1970, le diabète est bien équilibré par les sulfamides. Le bilan montre l'absence de complications rénales, un bilan lipidique normal, l'absence de rétinopathie ; le poids est de 62 kgs.

En 1972, survient un épisode douloureux abdominal fait de douleurs épigastriques violentes, à irridations médiodorsales. Une cholécystographie montre une vésicule emplie de façon homogène, sans lithiase. Il existe 4-5 calcifications d'origine pancréatique probable. Une cholangiographie intra-veineuse avec tomographie montre une voie biliaire principale de diamètre et de trajet normaux. Les calcifications sont en position juxtacanalaire ; la voie biliaire accessoire est intacte de toute lithiase.

Une échotomographie montre un pancréas de taille normale.

Malades cités par MARTIN et DETTWYLER

1. Malade de DUNCAN (1958)

Après des antécédents d'oreillons compliqués de néphrite à l'âge de 11 ans, le diabète est découvert à l'âge de 19 ans, équilibré par 20-30 unités d'insuline par jour.

A 27 ans, le diagnostic de pancréatite est posé devant l'apparition d'une stéatorrhée, et la découverte de calcifications pancréatiques.

A 35 ans, on signale une neuropathie et une rétinopathie.

Le décès a lieu à 48 ans, L'autopsie révèle un pancréas atrophique, fibreux, dont la structure est presque méconnaissable. Le tissu insulaire est fortement diminué et de petits groupes d'ilôts parsèment les plages de fibrose. Les nerfs périphériques subissent une démyélinisation complète avec fibrose. Les reins présentent une pyélonéphrite chronique avec glomérulosclérose par places, évoquant un syndrome de Kimmelstiel-Wilson.

2°. M.S.... née en 1899, décédée en 1935

Il existe des antécédents familiaux : le père est décédé d'un coma diabétique.

En 1926, à 37 ans, est découvert le diabète. Traité par régime plus insuline, avec des résultats assez bons, malgré les écarts de régime et la discontinuité de l'insulino-thérapie.

En 1933, à 44 ans, le diagnostic de pancréatite chronique est porté, sur la base de douleurs épigastriques à irridation gauche, et d'une stéatorrhée importante. Une cachexie progressive et une tuberculose miliaire généralisée entraînent le décès en 1935.

L'autopsie constate un pancréas atrophique, calcifié. Au microscope il est difficile de décrire l'organe. Il existe de rares lobules de tissu pancréatique avec canaux excréteurs dilatés et quelques éléments de Langerhans un peu atrophiés. En outre, il existe une ostéoporose avec composante ostéomalacique.

Malade de J. CANIVET et J.P. BATTESTI - Le Diabète, 1961, 5, 191

Les auteurs rapportent le cas de Mr GAL... âgé de 36 ans ; Antécédents familiaux de diabète.

Le diabète, insulino-dépendant, est découvert en 1956, quatre ans avant qu'apparaissent des douleurs de l'hypocondre gauche, une diarrhée graisseuse, un amaigrissement, qui font poser le diagnostic de pancréatite, confirmé par la découverte de calcifications pancréatiques.

L E S P A N C R E A T I T E S C H R O N I Q U E S

Les circonstances du diagnostic des pancréatites chroniques.

Parmi les différents signes révélateurs possibles, les phénomènes douloureux sont les plus fréquents :

MAIMON fixe cette fréquence à 85% : I7 pancréatites sur 20,

PARIS : 83 cas sur I00

HEULLY : 33 cas sur 40 : 82,5%

L'aspect de la douleur est extrêmement polymorphe et explique les erreurs diagnostiques :

11 fois : douleur pseudoulcéreuse,

5 fois : coliques hépatiques,

3 fois : coliques néphrétiques gauches,

14 fois : douleur de pancréatite aigüe

- Les troubles dyspeptiques sont souvent retrouvés rétrospectivement et sont rarement à l'origine du diagnostic,

- Les poussées ictériques sont rarement révélatrices :

PARIS : 5%

HEULLY : I0 %

- D'autres modalités de début sont plus rares :

- PARIS : sur 100 cas

= vomissements : 3 cas

= stéatorrhée : 2 cas

= amaigrissement : 2 cas

= hématémèse : 2 cas

- Certaines pancréatites calcifiantes sont asymptomatiques et découvertes à l'occasion d'examens radiologiques fortuites. Leur importance numérique est différemment appréciée :

= chez le sujet non diabétique, elles sont rares. PARIS, au cours d'une étude de 100 pancréatites chroniques ne retrouve "aucune pancréatite qui n'ait donné de troubles plus ou moins significatifs de son existence."

= chez le diabétique : TUTIN et BOUR découvrent 31 pancréatites sur 1500 diabètes (soit 20%) et ils expliquent ce fort pourcentage à la fois par le recrutement des malades (sujets hospitalisés) et par la recherche quasi-systématique de lithiases pancréatiques.

Pour LESCUT : la proportion est de 1,6% (15 cas de pancréatite sur 550 diabètes).

- Dans un certain nombre de cas, le diabète apparaît peu de temps avant les autres signes de pancréatite. On peut raisonnablement penser que le faible intervalle de temps entre le début du diabète et les autres symptômes est un argument pour l'origine pancréatique de ce diabète. BOSCH rapporte dans sa thèse de 1963 5 cas où le diagnostic de diabète précède celui de pancréatite. L'anamnèse permit de retrouver une symptomatologie digestive plus ou moins évocatrice, au moins contemporaine du diabète dans un cas, vraisemblablement antérieur dans les quatre autres cas.

- On observe un délai variable entre le premier signe évocateur de la pancréatite et l'instant où le diagnostic est affirmé :

Pour PARIS, à propos de 83 cas :

Délai du diagnostic	Nombre de cas
Moins de 6 mois	25
De un à trois ans	28
Plus de trois ans	30

Un cas évolua dix ans.

MAIMON observe un délai de 3 à 5 ans dans I0 cas sur I8 ;
de moins d'un an dans huit cas.

LES PANCREATITES CHRONIQUES :

Etablir une classification des pancréatites chroniques est une entreprise malaisée, et la séparation désormais classique entre pancréatite secondaire et pancréatite primitive reste la plus commode, sinon la meilleure.

1. Les pancréatites secondaires :

Sont considérées comme secondaires les pancréatites au cours desquelles est découverte :

a. soit une affection biliaire,
b. soit une atteinte de l'intégrité du système canalaire pancréatique,
c. soit une affection de voisinage de tractus digestif,
d. soit enfin une maladie diffuse susceptible d'avoir entraîné les lésions pancréatiques.

a. Les pancréatites secondaires aux affections biliaires :

BELL en 1958 étudie la fréquence de la lithiase biliaire chez l'homme et la femme, dans les cas de pancréatite chronique. Les résultats sont comparés avec ceux obtenus au cours d'autopsies systématiques.

	Age du décès	Autopsies		Pancréatites chroniques	
		Nombre	Nombre de lithiases	Nombre	Nombre de lithiases
HOMMES	0 - 20	1084	0	0	0
	20 - 40	563	12	22	3
	40 - 60	1903	229	27	17
	60 -100	3163	726	41	25
FEMMES	0 - 10	696	0	0	0
	10 - 20	67	1	1	0
	20 - 40	327	26	9	3
	40 - 60	834	215	38	29
	60 -100	1750	660	31	23

Fréquence de la lithiase biliaire comparée au cours des pancréatites chroniques et dans la population générale.

	PANCREATITE chronique	Maladie biliaire	Pancréatite calcifiante	Maladie biliaire
GROSS	75	4		
HAGGARD	56	9	56	9
MC GEROGRES	18	0	18	0
SARLES	46	2	31	0
THOMPSON	38	13		
DU VAL	25	0	14	0
WHARTON	127	44		
WARREN	160	64		
CAROLI			21	5
LEGRAND			3	0
HEPP			13	1
	545	137	156	15
	25%		I0,5%	

Ces résultats sont corroborés par :

MERCADIER - Sur 66 pancréatites chroniques : 4 lithiases pancréatiques seulement (4 hommes dont 3 étaient éthyliques). Dans les 4 cas, les auteurs notent que la lithiase apparut après les calcifications pancréatiques.

Certains résultats sont discordants :

DUBARRY retrouve dans 50% des cas une évolution vers une forme calcifiante,

HEUILLY retrouve 2 cas sur 40 pancréatites (5%)

MULLER :

- 6 hommes sur 55 - 11% -
- 8 femmes sur I9 - 42% -

Le mécanisme selon lequel la lithiase vésiculaire entraînerait la souffrance pancréatique est discuté :

- Pour OPIE, il s'agirait du blocage du canal pancréatique par un calcul ampullaire. BELL récuse cette explication devant la rareté d'une telle constatation lors de l'autopsie (2 cas sur 179)

- Pour CAROLI, le reflux de la bile vers les canaux pancréatiques, est un élément déclenchant certain de la pancréatite et de son passage à la chronicité.

La rareté de l'étiologie biliaire des pancréatites lithiasiques, par rapport aux pancréatites sans calcification, est une constatation fréquente :

CAROLI rapporte les chiffres de plusieurs auteurs :

Cette statistique met en évidence la fréquence de l'association pancréatite - lithiase biliaire :

	AGE	AUTOPSIES	PANCREATITES
HOMMES	0 - 20	0 %	0 %
	20 - 40	2,1 %	13,6 %
	40 - 60	12 %	46 %
	60 -100	23 %	61 %
FEMMES	0 - 10	0 %	0 %
	10 - 20	1,5 %	0 %
	20 - 40	8 %	33,3 %
	40 - 60	25,8 %	76,3 %
	60 -100	37,7 %	74,2 %

(Pourcentage de l'association Pancréatite-lithiase biliaire comparée à la fréquence de la lithiase biliaire dans la population générale).

La prédominance féminine de la lithiase biliaire se retrouve dans le cas de pancréatite chronique associée. Ce fait est retrouvé chez la plupart des auteurs, où la proportion de cette association est différente :

- Pour DUBARRY, la lithiase biliaire est retrouvée dix neuf fois sur cent cinq pancréatites dont sept hommes et douze femmes ;
- HERAUD et SAILLARD rapportent huit cas de lithiase sur cent vingt et un pancréatites (Cinq hommes - trois femmes).

Une pathologie biliaire non lithiasique est citée de façon plus exceptionnelle :

. Cholécystite non lithiasique 1/179 dans la série de BELL

. DUBARRY rapporte huit cas de dyskinésie biliaire sans lithiase, et deux cas après cholécystectomie sur cent cinq observations de pancréatite chronique.

SARLES tente de démembrer les pancréatites primitives en montrant que certaines d'entre elles sont secondaires à une atteinte oddienne, leur traduction étant essentiellement biliaire.

MERCADIER ne retrouve que trois cas d'oddite scléreuse histologiquement démontrée sur cinquante et une pancréatite chronique non lithiasique.

b. Les pancréatites secondaires à une affection pancréatique.

Le rapport des pancréatites chroniques avec les pancréatites aigues, sera abordé au chapitre des pancréatites primitives.

Les obstacles au niveau du canal de Wirsung aboutissent à ce qu'il est classique d'appeler les pancréatites d'amont ou pancréatites obstructives. Elles ont été surtout étudiées par MALLET-GUY, qui leur attribue un aspect histologique particulier, caractérisé par "une sclérose fine relativement systématisée et centrée sur les canaux excréteurs".

Cette description n'a pas été retrouvée au cours de pancréatites obstructives expérimentales (CAROLI).

La nature de l'obstacle est variable :

- Atteinte canulaire post traumatique :

Section du Wirsung pré-opératoire, ou lors d'une biopsie pancréatique, ou d'une sphinctérectomie.

MERCADIER rapporte un cas de pancréatite en amont d'une sclérose cicatricielle au niveau de l'isthme post traumatique.

- Les lithiases isolées du canal de WIRSUNG

ont longtemps été considérées comme exceptionnelles. (SARLES). De nombreux cas ont cependant été publiés :

. BELL retrouve 8 fois sur 77, des calculs des canaux pancréatiques.

. MERCADIER note 7 cas de lithiase isolée du WIRSUNG. Il s'agissait deux fois d'un calcul unique, les cinq autres fois étant des lithiases étagées de la partie céphalique du canal de Wirsung.

. L'HIRONDEL : 3 observations sur 68 de calculs uniques ou peu nombreux, d'exérèse facile.

. CAROLI signale 6 cas d'entassement calculeux au voisinage du sphincter sur 31 pancréatites calcifiantes.

- Les sténoses congénitales des canaux pancréatiques

Elles ont fait l'objet d'une étude particulière au cours de quelques cas de pancréatites familiales.

HARDY montre dans 22 cas de pancréatites appartenant à une même famille des images radiographiques d'angulation anormale de la portion terminale du Wirsung. La formation de calcifications s'expliquerait ainsi par la stase consécutive à cette malformation.

CAROLI trouve - 2 cas de sténose canalaire étendue
- 1 cas de double sténose au niveau de l'isthme, entourant une zone de dilatation.

- Des formations tumorales peuvent être à l'origine de pancréatite :

. cancer primitif du canal de Wirsung,

. tumeurs bénignes,

. petits cancers lentement évolutifs de la tête du Pancréas (SARLES).

La constatation anatomique de dilatations macroscopiques des canaux pancréatiques ne rend pas certain le diagnostic de pancréatite consécutive à un obstacle :

- BERENS, BAGGENSTOSS ET GRAY retrouvent dans 11 pièces d'anatomie de pancréatite chronique sur 16, une dilatation des canaux pancréatiques. Une étiologie de cette dilatation est retrouvée 3 fois (lithiase).

- CAROLI note une dilatation du Wirsung 17 fois sur 31 pancréatites calcifiantes :

. 9 fois la preuve de l'obstacle est fournie (lithiases, sténoses)

. 8 fois, il n'existe aucune raison objective à cette dilatation et l'auteur considère ces pancréatites comme primitives avec phénomènes obstructifs secondaires à l'atteinte parenchymateuse.

c. Les pancréatites en rapport avec des affections de voisinage de l'appareil digestif.

Un ulcère gastro duodénal est responsable dans une proportion non négligeable de cas, du déclenchement d'une pancréatite qui reste en règle localisée

	Nbre pancréatites	Nbre Ulcères gastro-duodénaux	%
DUBARRY	105	5	4,75
HERAUD-JAILLARD	121	9	7
HEULLY	40	9	22,5
MULLER	74	8	10,8
SHAABAN (thèse 1960)	37	2	5,4

D'autres affections digestives ont été rendues responsables de certains cas de pancréatites chroniques, encore que le rapport entre les deux affections n'ait pas été prouvé :

La présence d'une cirrhose est rare (CAROLI)

- DUBARRY 4/105
- CAPRON 1/20

Cette coexistence est rarement retrouvée au cours d'autopsies : WOLDMANN rencontre 156 de ces associations au cours de 1.000 autopsies. Cette relative rareté contraste avec la fréquence de l'alcoolisme chez les sujets atteints de pancréatite.

D'autres étiologies ont été rapportées : Hépatite virale, diverticule duodénal...

Dans la série de DUBARRY (105) existent 4 pancréatites apparues dans les suites d'une gastrectomie de type finsterer effectuée pour ulcère dans deux de ces cas.

d. La pancréatite chronique dans le cadre de maladies générales ou métaboliques.

- La tuberculose est retrouvée par JUSTIN-BESANCON avec une fréquence particulière. Sa responsabilité dans la pancréatite n'est pas prouvée, et il peut s'agir d'une association de deux maladies favorisées par le terrain. Dans certains cas on a observé des recrudescences douloureuses lors des poussées évolutives de la maladie tuberculeuse.

- L'étiologie ourlienne.

Les oreillons n'ont habituellement que la valeur d'antécédents lointains et leur rôle dans les pancréatites chroniques a rarement été confirmé :

. BELL nie leur responsabilité dans 179 cas de pancréatites chroniques. Si elles existent ces pancréatites sont consécutives à une pancréatite aigue :

. BAQUET et CHEVRIER recensent 8 cas où l'infection ourlienne s'accompagne de signes cliniques de pancréatite catarrhale.

. DUBARRY observe 3 pancréatites chroniques secondaires à une pancréatite aigue ourlienne.

- L'hyperparathyroïdie est une cause rare de pancréatite chronique :

. GROSS retrouve 15 cas publiés dans le monde en 1958

. MIXTER,KLYNES, COPE recensent 58 observations en 1962.

L'hyperfonctionnement des parathyroïdes agirait sur le pancréas en augmentant la concentration en calcium de la sécrétion, favorisant les précipitations. Toutefois la proportion de calcifications pancréatiques n'est que de 52% pour CAROLI (10 sur 19).

La lésion parathyroïdienne est le plus souvent un adénome. Il peut s'agir d'hyperplasie simple, plus rarement d'un carcinome (observations de MALLET-GUY, L. MARTIN...)

Dans les cas de pancréatite calcifiante sans adénome parathyroïdien, GADRAT, RIBET et FEDOU ont pu discuter la possibilité d'nun hyperparathyroidisme secondaire.

- Une vingtaine de publications de pancréatites chroniques associées aux hyperlipémies sont recensées en 1960.

Sur le plan expérimental, les travaux de BINET et de BROCQ avaient déjà montré une augmentation des lipides circulant au cours des pancréatites expérimentales.

Il s'agirait le plus souvent d'une hyperlipémie par hypertriglycéridémie, due à un déficit en liprotéine lipase, et correspondant au type I de la classification de Frédérickson.

Cette étiologie n'a pas été retrouvée dans l'étude des pancréatites familiales.

- L'hémochromatose

On connaît sur le plan expérimental le rôle toxique du fer et on a pu provoquer par ce moyen des lésions pancréatiques.

Sa responsabilité dans les lésions pancréatiques de l'hémochromatose est controversé :

. DAVIES montre expérimentalement chez l'animal que l'accumulation de fer est postérieure à la création d'une pancréatite.

Dans le même ordre d'idée, l'absorption excessive de fer serait postérieure à l'apparition de la pancréatite.

- L'intoxication par le plomb serait responsable de quelques cas de pancréatite chronique saturnine (BAILLET)

- Problème de la Mucoviscidose.

L'atteinte pancréatique est quasiment constante dans la Mucoviscidose de l'enfant et participe d'une symptomatologie riche et bien connue.

Les lésions observées sont constituées par une dilatation microkystique des acini et des canaux excréteurs, avec fibrose interstitielle et intra lobulaire évolutive.

Chez l'adulte, cette étiologie a été évoquée dans certaines pancréatites, sur l'existence d'un test à la sueur positif. Les avis divergent quant à la valeur de ce test chez l'adulte, pour dépister les formes hétérozygotes des Mucoviscidoses.

Cette thèse a été soutenue par divers auteurs dont KOCH, qui décrit en 1959, 3 cas d'adultes présentant un test positif, décédés dans un tableau pancréatico-respiratoire.

La validité du test à la sueur est aussi affirmée par KLOTZ en 1962. Elle est niée par DI SANT AGNESE, qui ne l'admet que chez l'enfant.

Les objections ne manquent pas en effet :

- On a mis en évidence d'importantes variations des concentrations électrolytiques de la sueur à partir de la puberté (SIEGENTHALER)

- Différentes circonstances pathologiques sont susceptibles de perturber les résultats : Myxoédème, insuffisances surrénales, hyperélectrolytémies, hyperthermies.

- Une étude composée des résultats du test à la sueur chez des parents d'enfants mucoviscidosiques et chez des témoins ne montre pas de différence significative (MAC KENDRICH)

	Concentration moy. du chlore sudoral.	écart-type
Adultes - témoins	45,6 meq/l	± 18,5
Parents d'enfants mucoviscidosiques	50 meq/l	± 18,6

Enfin SPIROUL fait remarquer que le nombre de sujets présumés hétérozygotes d'après le résultat du test à la sueur, ne correspond pas au calcul génétique théorique à partir de la fréquence des hémozygotes.

- Certaines publications font état d'un trouble du métabolisme des acides animés consistant en une hyperaminoacidurie.

Cette constatation provient surtout de l'étude de formes familiales de pancréatite "une relation d'ordre génétique ne saurait être à priori éliminée (HARDY et WELIN)

GROSS remarque la même anomalie dont l'intensité est toutefois indépendante de la gravité ou de la tendance évolutive de l'atteinte pancréatique.

2. Les pancréatiques chroniques primitives.

Plusieurs conceptions s'affrontent au sujet des pancréatites primitives :

- la théorie dualiste soutenue par SARLES, distingue la pancréatite calcifiante des scléroses évolutives sans calcification.

- plus récente est la théorie uniciste regroupant toutes les formes aigues ou chroniques, calcifiantes ou non, en une même maladie : la pancréatite chronique récurrente.

a. Les facteurs favorisants des pancréatites primitives.

- le rôle de l'alcoolisme

La difficulté d'obtenir expérimentalement une pancréatite en utilisant l'alcool contraste avec l'observation la plus courante en clinique humaine.

L'ingestion d'alcool est incapable, chez le rat, d'induire des lésions de pancréatite. L'association à un régime hypoproditique n'aboutit qu'à des lésions isolées des acini.

La distribution géographique des pancréatites réalise un protocole naturel d'expérimentation du rôle de l'alcool. On note que la pancréatite chronique domine dans les pays comme la France, l'Australie, les U.S.A,l'Afrique du Sud, qu'elle est très rare dans certains pays européens (Suisse) qu'elle est pratiquement absente dans les pays abstinents (L'HIRONDEL).

Les statistiques ne manquent pas à ce sujet :

. Pour les auteurs français :

DUBARRY	39% d'Alcooliques
HERAUD-JAILLARD	51%
HEULLY	60%
L'HIRONDEL	73%
MORTIAUX	47%
MULLER	40,5%

. Pour les auteurs anglo-saxons :

BELL + 15 auteurs	29%	245/849
WHARTON-SLOAN	30%	44/I46
IVY-GIBBS	20%	
PHILLIPS	68%	19/28

La fréquence est encore accrue dans les cas de pancréatites calcifiantes :

HEPP	9/21	76%
Mc GEORGE	11/18	
PETERS	18/21	
THOMPSON	32/32	

- Le tabagisme ainsi qu'une forte consommation de café sont souvent observées chez ces malades.

- Un facteur nutritionnel est vraisemblablement associé.

Des expérimentations ont montré l'importance d'un régime hypoprotidique. VACHSTEIN utilisant un régime carencé en caséine observe des lésions pancréatiques dont l'intensité suit la carence en cette substance. Les lésions n'apparaissent pas à partir d'une dose minimale.

Sur le plan clinique certaines enquêtes retrouvent une erreur diététique chez les sujets atteints de pancréatite chronique : SARLES retrouve une absorption significativement supérieure de lipides alimentaires. TREMOLLIERES ne retrouve aucune différence notable.

- L'importance des facteurs vasculaires est soulignée depuis la pratique d'artériographies sélectives ; selon les différents auteurs, un terrain vasculaire serait trouvé dans 5 à 15% des cas.

- L'aspect génétique transparaît dans les pancréatites chroniques familiales. Cette forme serait transmise suivant le mode dominant (CAROLI)

L'âge de début est précoce, au cours de la première décennie, avec une prédominance féminine nette.

Le mécanisme pourrait être la transmission d'une anomalie anatomique ou métabolique (hyperaminoacidurie).

Une pancréatite génétiquement déterminée pourrait rester latente et n'être révélée que par l'intervention d'un facteur nutritionnel (SARLES).

- L'étiologie auto-immune hypothèse séduisante, repose sur des bases expérimentales et cliniques fragiles :

Sur le plan clinique, SARLES discute ce mécanisme dans certains cas de pancréatites très inflammatoires, s'accompagnant d'hypergammaglobulinémies, survenant chez certains sujets âgés non alcooliques.

Différentes expérimentations utilisant du sérum anti-pancréatique n'ont pas montré de lésions histologiques du pancréas. ALARCON-SEGOVIA constate la coexistence d'anticorps antipancréatiques chez le chien avec un pancréas histologiquement normal. EYQUEM et CHIMENES observent le même fait chez singes et lapins. Il semble que les anticorps isolés soient dénués de spécificité : MURRAY et THAL montrent la présence de précipitines chez 27 sujets :

- 16 pancréatites chroniques
- 4 cancers du pancréas
- 1 mucoviscidose
- 1 pancréatite aigue hémorragique

La réaction était aussi positive 5 fois, au cours de Lupus érythémateux, Diabète, Glomérulonéphrite, Cholécystite.

Dans une autre étude, les mêmes auteurs notent 36 cas positifs sur 39 pancréatites chroniques, 9 cas positifs sur 11 cancers pancréatiques.

DEBRAY et LOBS font la même constatation : la réaction d'hémagglutination est positive dans :

- 10 affections pancréatiques sur 11 (pancréatites, cancers)
- 1 hépatite virale, 1 diabète, 1 rectocolite hémorragique, 1 pneumopathie

elle est négative chez 140 témoins.

b. Les pancréatites avec calcifications.

La lithiase de Wirsung entraîne une pancréatite secondaire. Parmi les pancréatites primitives avec calcifications certains auteurs ont voulu différencier :

- Les pancréatites calcifiantes où les lésions fibreuses provoquent l'apparition de calculins dans les canaux pancréatiques par la stase qu'elles provoquent.

- Les pancréatites calcifiées où les calcifications se rencontrent au sein de foyers de cyto-stéatonécrose ou plus souvent de plages de fibrose.

La signification des calcifications reste discutée. Certaines observations plaident pour l'assimilation de ces pancréatites aux pancréatites chroniques banales, les calculs n'étant qu'un épiphénomène :

- On a en effet publié des cas d'apparition retardée de la lithiase en cours d'évolution d'une pancréatite (LEGER, MERCHADIER)...

- A l'opposé, certaines lithiases ont disparu après interven-

tion pour drainage du Wirsung ou spontanément. En 1963 TUCKER et MOORE ont voulu y voir un signe de néoplasie, ce qui fut nié par LEGER à propos de 4 malades.

SARLES, au contraire, isole les formes calcifiantes des sclé-roses pancréatiques sans lithiase, sur plusieurs arguments :

- la prédominance masculine nette retrouvée chez tous les auteurs.

	Hom-mes	Femmes	% d'Hommes
GAMBILL	25	14	64
HERAUD-JAILLARD	115	6	95
LEMMER	28	12	70
MARTIN	21	4	84
SARLES	29	2	93,5

Toutefois une étude forte en 1967 sur 641 cas de pancréatite, sans mention de leur caractère calcifiant ou non donne un pourcentage de :

88% d'Hommes (564)
12% de femmes(77)

- la moyenne d'âge qui est nettement inférieure en cas de lithiase (âge de début)

. pancréatite calcifiante = maximum de fréquence 30-50 ans (moyenne = 39 ans)

. pancréatite non calcifiante =maximum de fréquence 50-60 ans (moyenne = 54 ans)

Pour l'auteur, les quinze années séparant en moyenne les dates d'apparition de ces deux formes " rendent absurde la théorie d'une

évolution tardive vers la calcification ".

- Enfin, il signale une évolution moins grave que dans les scléroses sans lithiase, ce qui est en contradiction avec la plupart des autres auteurs.

c. Les scléroses pancréatiques sans calcifications.

Pour SARLES, elles forment une entité particulière :

Survenant à un âge tardif (54 ans en moyenne) sans prédominance masculine ou féminine, l'incidence de l'alcoolisme serait nulle. L'observation histologique montrerait l'absence de dilatation canalaire.

D'autres études vont à l'encontre de cet avis :

. HERAUD JAILLARD : sur 41 pancréatites non calcifiantes ne retrouvent qu'une femme

. MERCADIER : sur 51 cas note une fréquence masculine de 95% et un âge d'apparition entre 30 et 50 ans dans 70% des cas. (18 malades ayant moins de 40 ans).

d. La pancréatite chronique récurrente ou récidivante: Chronic relapsing pancreatitis.

On a récemment entrepris une unification des pancréatites à l'instigation des auteurs anglo-saxons.

Pour CATTEL et WARREN : "La pathologie pancréatique non cancéreuse se réduit à une seule maladie : la pancréatite chronique récidivante".

Dans ce cadre sont réunies toutes les formes allant de la

pancréatite aigue oedemateuse ou hémorragique à la fibrose évolutive avec ou sans calcification.

Isolée par COMFORT et GAMBILL en 1946 sous le terme "Chronic relapsing pancreatitis" cette forme inclut tous les cas où existent des attaques récurrentes de pancréatite qu'il y ait ou non des séquelles (calcifications, diabètes, stéatorrhée).

La répétition de pancréatites aigues entraînerait des séquelles de plus en plus sévères dont le stade le plus évolué est la pancréatite calcifiante.

Des pancréatites chroniques secondaires à des formes aigues sont connues de la plupart des auteurs :

	Nombre Panc.Chro. second. à une P.aig.	Nbre de Panc. chro observées
DUBARRY	I9	I05
HERAUD-JAILLARD	3	121
HEULLY	3	40
LEGER	12	
L'HIRONDEL	1	58
MULLER	4	74

MERCADIER définit ses critères :

C'est une Pancréatite primitive évoluant sur un fond douloureux, avec des crises aigues. Il existe fréquemment des altérations canaliculaires et l'aboutissement en est une destruction anatomique et fonctionnelle de la glande.

Elle serait due à une hyperpression en amont d'un obstacle. Le terme évolutif en serait la pancréatite calcifiante.

L E D I A B E T E J U V E N I L E

L E D I A B E T E J U V E N I L E

I. DEFINITION

La maladie diabétique est de longue date scindée en deux variétés : c'est la classification actuellement retenue par DEROT :

- Diabète maigre, de type II, insulino dépendant -caractérisé par une activité insulinique basse ou nulle, il est en rapport avec une "anomalie de développement, ou une destruction du tissu insulino secréteur."

- Diabète gras, de type I, sensible aux hypoglycémiants oraux dans lequel l'activité insulinique est importante. L'examen histologique des ilôts de Langerhans ne révèle pas d'anomalie.

De nombreux auteurs, conservant cette distinction, décrivent certaines formes moins définies : "Diabète intermédiaire... forme de transition..."

DARNAUD différencie chez le sujet jeune :

- le diabète consomptif de l'enfant
- chez l'adulte jeune trois formes sont possibles :
  - . diabète insulinoprive maigre d'emblée
  - . diabète secondaire à une obésité
  - . diabète "énigmatique", discret, facilement équilibré par de faibles doses d'insuline associées au régime.

JAILLARD décrit une forme de passage, survenant après une phase de diabète gras caractérisé par un amaigrissement, une instabilité, avec cétonurie intermittente.

PERRAULT et KLOTZ décrivent de la même façon un "Diabète intermédiaire" en rapport à la fois avec une insuffisance de sécrétion pancréatique endocrine, et avec une insuffisance d'utilisation périphérique de l'insuline secrétée.

Cette forme est rattachée par DARNAUD, aux Diabètes gras : après une phase floride surviendrait chez un sujet amaigri une extinction de la sécrétion d'insuline (Diabète Métapléthorique).

On peut lui rapprocher le "Diabète secondairement insulino dépendant "décrit par DEUIL. Il s'agit d'un diabète non exclusivement métapléthorique qui " se rapproche du diabète du sujet jeune par sa tendance à la cétose et s'en différencie par son installation lente".

De même, DUPREY rapporte certains "Diabètes juvéniles modérés" avec ou sans obésité, qui révèlent des courbes d'insulinémie relativement élevée.

II - L'HEREDITE DANS LE DIABETE

a. Le mode de transmission du diabète juvénile a fait l'objet d'hypothèses successives.

L'hérédité dominante a été soutenue par LEVIT, PESSIKOVA, KRIES PAVEL.

La pénétrance variable du gène rendait compte des anomalies observées.

L'hérédité récessive fut à son tour considérée comme la plus probable.

- pour certains, le diabète juvénile serait un état homozygote pour un gène récessif, le diabète de la maturité dépendant d'un gène dominant.

- pour d'autres, le diabète juvénile serait la forme homozygote pour un gène récessif dont le diabète de la maturité serait la forme hétérozygote.

L'hypothèse d'une transmission de type intermédiaire a été défendue par HARRIS et GRUNNET. Une hérédité intermédiaire monofactorielle paraît toutefois insuffisante pour expliquer tous les faits.

LAMY a soulevé l'hypothèse d'une transmission plurifactorielle. Le diabète serait sous la dépendance d'un gène principal et son expression clinique serait modulée par l'effet de plusieurs gènes accessoires.

Le diabète pourrait apparaître en l'absence du gène principal sous la seule influence des gènes accessoires.

Cette hypothèse polygénique est également soutenue par RENOLD, BURR, et STAUFFACHER. Observant des jumeaux, ils remarquent que le trouble hydrocarboné d'une part, la survenue d'une maladie diabétique d'autre part, relèvent de facteurs différents.

L'apparition d'un diabète serait déclenchée par une valeur seuil que prendraient différents paramètres (gènes multiples, influences extérieures...). Cette valeur seuil serait moindre chez les parents des diabétiques que chez des témoins, expliquant la plus grande fréquence de la maladie chez ces sujets.

La théorie plurifactorielle de l'hérédité diabétique pose un problème de conception d'ensemble de la maladie :

- une transmission monogénique sous-entend un trouble qualitatif du métabolisme hydrocarboné.
- selon l'hypothèse polygénique le diabète pourrait n'être que l'expression au sein d'une population d'une distribution continue.

L'apparition de complications évolutives marquerait la limite au-delà de laquelle le trouble métabolique prendrait son aspect autonome.

b. Les antécédents ourliens.

Rares sont les cas où la filiation entre oreillons et diabète a pu être établies.

JOHN en 1934 recense 28 cas d'antécédents ourliens chez 98 enfants diabétiques. Cette étiologie a été soutenue par différents auteurs : PATRICK (1924), GUNDERSEN (1927), MASSA (1929), KREMER (1947).

En 1960 BAQUET et CHEVRIER colligent 34 cas :

- 29 malades de moins de 20 ans
- 4 adultes
- 1 nouveau-né

6 fois le diabète était apparu au cours des oreillons ; 15 fois au cours de la convalescence ; 13 fois à distance.

La plupart de ces diabètes sont bénins et transitoires. BARBIERI cite en particulier un cas de diabète transitoire apparu chez un enfant de trois semaines, dont la mère avait une parotidite ourlienne au moment de l'accouchement.

Des signes de pancréatite catarrhale sont assez rarement retrouvés (8 fois sur les 34 cas de BAQUET).

Cette inconstance de l'atteinte aigue pancréatique donne sa valeur à l'hypothèse,de CLARET et ROUDINESCO selon laquelle le diabète serait une conséquence de l'atteinte virale des centres hypophysotubériens glycorégulateurs.

c. La place de la mucoviscidose

Son rôle a été suspecté dans l'étiologie du diabète sucré.

Le diagnostic de mucoviscidose homozygote est évoqué chez l'enfant sur l'existence de signes cardinaux : insuffisance pancréatique, troubles pulmonaires chroniques, hyperelectrolytémie

sudorale et histoire familiale évocatrice.

Le diabète est un signe classique mais rare :

DI SAN'T AGNESE recense 2 diabétiques sur 550 enfants mucoviscidosiques encore présentèrent-ils des antécédents familiaux de diabète. Toutefois, la rareté du diabète pourrait s'expliquer par la mortalité précoce de la maladie.

Chez certains sujets porteurs d'affections diverses, la découverte de taux élevés d'électrolytes sudoraux a fait supposer qu'il s'agissait d'hétérozygotes.

Diverses études trouvent en effet une différence nette de concentration du chlore sudoral chez le diabétique et chez les témoins :

UHRY : Sur 65 diabétiques : taux moyen 61 $\pm$ 46,8 meq/I
sur 48 témoins : taux moyen 48 $\pm$ 49 meq/l

KLOTZ, ISTAEL, CHIMENES, DEBRIS, retrouvent un test positif chez :

- 44 diabétiques sur 125 (35,2%)
- 4 témoins sur 152 (2,6%)

les auteurs pensent que, dans les cas positifs, le diabète serait en rapport avec une pancréatite " a minima".

KOCH affirmait que Mucoviscidose et Diabète étaient associés par l'effet de deux gènes liés.

Les différents auteurs n'ont pas trouvé de caractère particulier des diabètes à test positif par rapport à ceux associés à un test normal.

Cette théorie a soulevé de nombreuses critiques :

. LESTRADET ne retrouve aucune mucoviscidose sur 4.500 enfants diabétiques.

. NEZELOF formule plusieurs objections et s'étonne du fait que la forme hétérozygote aurait une "expression certes moins sévère mais plus diverse et plus riche " que la forme homozygote.

L'objection principale est d'ordre anatomique : les images pancréatiques de la mucoviscidose se caractérisent par une dilatation microkystique des acini et des canaux excréteurs, avec fibrose interstitielle évolutive et fibrose intra lobulaire. Ces lésions évoluent vers une régression fibrolipomateuse de la glande exocrine épargnant en grande partie la glande endocrine, les ilôts de Langerhans restant longtemps visibles et intacts.

Enfin, sans revenir sur la valeur du test à la sueur chez l'adulte en général, cette valeur a été contestée précisément chez le diabétique, ou existerait pour JOHNSON un déréglement du mécanisme central des sécrétions sudorales et pour CONN une insuffisance minérallotrope perturbant les résultats.

d. Les lésions d'Insulite.

Depuis le début du siècle, des publications font état de lésions inflammatoires des ilôts de Langerhans, à type d'infiltrats lymphocytaires. Pour leurs auteurs il s'agit d'une lésion rare, mais pathognomonique du diabète et se rencontrant dans les diabètes juvéniles d'évolution rapide (KRAUSS 1929, WARREN et STANSFIELD 1928).

GEPTS étudie 22 diabètes d'évolution mortelle en moins de 6 mois,dont 15 présentent des aspects d'insulite (68%).

La signification de ces lésions est discutée : atteinte infectieuse (ourlienne...) atteinte toxique...; pour certains il s'agit d'un infiltrat réactionnel à une dégénérescence des cellules B. GEPTS émet l'hypothèse d'une pancréatite localisée à la région périinsulaire. La néo-formation insulaire à partir de cellules centro-acineuses entraînerait une pancréatite localisée aux éléments exocrines avoisinants.

Enfin ces lésions pourraient être d'origine immunologique. Par de telles méthodes TORESON, GRODSKY, RENOLD ont fait apparaître des aspect histologiques d'insulite.

e. L'hypothèse auto-immune.

Les arguments en faveur de l'hypothèse auto-immune sont encore fragiles et dispersés.

Des anti-corps anti-insuline ont été découverts chez des sujets n'ayant jamais reçu d'insuline (PAV, JEZ KOVA). Des anticorps antiinsulaires sont retrouvés par MANCINI, COSTANZI et ZAMPA, par immunofluorescence.

On a cité la présence d'anticorps antiinsuline au niveau des lésions vasculaires ou rénales du diabète.

Les lésions obtenues par administration de sérum anti-insuline ne restent pas limitées au tissu endocrine et s'étendent aux formations voisines (LACY, WRIGHT)

Sur 232 sujet étudiés THAL et MURRAY retrouvent 27 fois la présence de précipitines (22 cas de pancréatopathie, 1 diabète). DEBRAY et LODS font la même constatation dans IO affections pancréatiques et 1 cas de diabète. CHIMENES et EYQUEM notent une fixation du complément dans 5 diabètes récents, et une hémagglutination positive dans deux autres cas.

Aucune de ces constatations n'emportent la conviction et des études plus poussées s'avèrent nécessaires pour affirmer un mécanisme auto-immun.

L E D I A B E T E DES P A N C R E A T I T E S C H R O N I Q U E S

LE DIABETE DES PANCREATITES CHRONIQUES

Le Diabète des pancréatites chroniques répond classiquement à un tableau bien particulier et tout-à-fait distinct du diabète idiopathique. Des études récentes ont sensiblement modifié cette description.

I. MECANISME DE CE DIABETE.

Deux éléments ont été pressentis pour expliquer le diabète pancréatique :

- une carence insulinique par atteinte du tissu endocrinien. Le diabète n'apparaîtrait que lors d'une destruction quasi totale des ilôts langerhansiens donc d'une atteinte massive de la glande pancréatique.

Cette apparition serait encore retardée par le fait de la transformation insulaire des cellules exocrines (MARTIN,DETTWYLER)

- l'autre possibilité (DARNAUD, VACHON);est celle d'une hypersécrétion du système pancréatique hyperglycémiant par stimulation des cellules A 2. L'antagonisme des deux sécrétions pancréatiques expliquerait la discrétion habituelle du diabète secondaire(DARNAUD)

SARLES effectuant une étude histologique des pancréatites chroniques retrouve des lésions insulaires variables et sans rapport avec l'intensité du diabète (raréfaction disparition des ilôts, voire hyperplasie).

L'intérêt du dosage de l'insulinémie parait évident. Les résultats sont dans l'ensemble encore décevants :

. KELLER (1965) trouve une dispersion très importante des valeurs d'insulinémie.

. AZERAD n'observe pas de différence dans les diabètes avec et sans pancréatite.

. PARIS, LINQUETTE et COLL. obtiennent des résultats plus intéressants : étudiant l'insulinémie au cours d'une hyperglycémie par voie orale chez 28 sujets atteints de pancréatite chronique ils trouvent :

- 22 courbes d'insuline plasmatique plates
- 4 profils normaux
- 2 fois 1 pic à la 120è minute

Les auteurs en concluent qu'une courbe plate, éventualité la plus fréquente, est caractéristique des pancréatites. Ce résultat est le premier argument objectif en faveur de la théorie insuliniprivé du diabète pancréatique.

II. FREQUENCE DU DIABETE DANS LES PANCREATITES CHRONIQUES

	Nbre de pancréatites	Troubles de la glycorégulation %	Nbre de diabètes	Nbre de "para-diabètes" troubles de l'HG'PO
AUBRION	58	28 %	16	
BAILLET	30	20	6	
BELL	585	27,3	160	
CAPRON	20	60	12	
COMFORT		25		
DARNAUD	179	39	68	
DUBARRY	105	39	23	18
EDMONSON	62	29	18	
HEULLY	40	27,5	11	
LESCUT	115	57,4	32	34
LEVRAT	113	40	22	24
MULLER	74	13,3	10	
OWENS		28-34		
RACHAIL	33	24,2	8	
VACHON	44	32	6	8
VALLA	58	17	10	

L'étude du tableau ci-dessus montre qu'un trouble de la glycorégulation (diabète vrai ou courbe anormale de l'hyperglycémie de type pré-diabétique) est présent dans 32% des pancréatites chroniques.

Les chiffres sont totalement différents si l'on considère dans une population de diabétiques, la fréquence d'une étiologie pancréatique :

	Nbre de diabètes	Nbre d'étiologies pancréatiques	%
BELL	2089	8	0,38
BOUR-TUTIN	1500	31	2
CANIVET	933	9	0,96
SPRAGUE	8000	24	0,30

III. PARTICULARITES DES PANCREATITES CHRONIQUES S'ACCOMPAGNANT DE DIABETE.

Le caractère volontiers calcifiant des pancréatites diabétogènes a été noté : VACHON a pu écrire que "la lithiase du pancréas est la plus diabétogène des maladies du pancréas."

	% de diabète dans les P. Chro.avec calcif.	% de diabète dans les P. chro. sans calcif.
BELL	45%	I4%
LESCUT	69	25,7
LEVRAT	26,9	13,1
MALLET-GUY	53,8	
SARLES	72	
SHAABAN (Thèse 1960)	66,6	12,5
VACHON	67	IO
BOSCH (Thèse 1963)	70,5	47

Ces formes de Pancréatite avec calcifications et diabète sont des formes habituellement douloureuses. Ce caractère est presque constant pour VACHON (12/13). L'évolution générale en serait également plus défavorable, comme l'a montré LEVRAT :

	Amélioration	Stabilisation	Aggravation
52 Pancréat.calcifiante	15,4	26,9	57,7
52 Pancréat.non calcif.	34,3	21,3	44,3

MERCADIER observe une tendance évolutive inverse. Sur le plan biologique SARLES signale dans les cas de pancréatite avec diabète un abaissement des sécrétions pancréatiques, ainsi qu'une excrétion fécale accrue des graisses. Ce résultat n'est pas confirmé par d'autres auteurs (PARIS...)

IV. PLACE DU DIABETE DANS LA PANCREATITE.

Il apparaît classiquement après plusieurs années d'évolution de la pancréatite et de façon souvent insidieuse. Les manifestations digestives le précèdent en règle de quelques années.

Il survient en l'absence de facteurs favorisant habituellement retrouvés dans le diabète de l'adulte (DEROT). DEUIL considère que la recherche d'une pancréatite s'impose devant tout diabète survenant après 40 ans en l'absence d'antécédents familiaux chez un sujet n'ayant jamais été obèse.

Ce caractère tardif n'est pas constant, et le diabète peut être révélateur de la pancréatite.

. LESCUT pour 115 pancréatites trouve :

- 4 diabètes révélateurs
- 4 diabètes découverts < 6 mois après les douleurs
- 1 cas découvert entre 6 - 12 mois après la pancréatite

- 15 cas entre 1 et 5 ans
- 8 cas : plus de cinq années après

. LEVRAT sur 113 pancréatites :
- 3 diabètes révélateurs
- 3 diabètes d'apparition simultanée avec d'autres symptômes
- 16 diabètes apparus en moyenne 8 à 9 ans après la pancréatite.

Les diabètes d'apparition précoce seraient d'évolution plus sévère.

V - ORIGINALITE DU DIABETE PANCREATIQUE

- Le diabète pancréatique est habituellement modéré et bénin .

Il ne se traduit longtemps que par une réponse anormale à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

A un stade plus évolué, la glycémie reste modérément élevée vers 2 g. par litre. La glycosurie de l'ordre de 20 à 40 grammes par 24 h. est parfois transitoire et contemporaine des poussées de la pancréatite.

Le trouble de la glycorégulation peut être plus important voire sévère avec une glycémie de plus de 3 grammes/l et une glycosurie de l'ordre de 100 grammes/24 h.

Le bilan lipidique mérite une mention spéciale puisque les taux de cholestérol et de lipides totaux plasmatiques sont fréquemment abaissés ou du moins non augmentés.

- L'évolution générale en est assez particulière.

L'amélioration est possible : l'évolution est le plus souvent progressive de façon parallèle à la pancréatite. Des aggravations brutales sont parfois le fait d'une poussée évolutive douloureuse (PARIS).

Pour DARNAUD, le diabète s'amplifie rarement jusqu'à des degrés extrêmes et les signes cliniques (polyurie, polydipsie...) n'existent pas habituellement.

La tendance à la cétose est rare mais possible. L'opinion classique était qu'elle n'apparaissait jamais sauf en cas d'états infectieux surajoutés. Les publications sont assez rares :

- PARIS 5/22 dont 2 comas
- LEVRAT 2/22
- DEROT 2/17

Pour ce dernier, une telle évolution doit faire suspecter une stéatose hépatique associée.

Les accidents hypoglycémiques sont assez fréquents. Exceptionnels spontanément (SARLES = 2 cas asymptomatiques/78 pancréatites avec diabète) ils apparaissent souvent sous traitement.

PARIS et LINQUETTE étudiant l'insulinémie trouvent 4 cas présentant des valeurs un peu supérieures à la normale et deux cas ayant un pic très important à la 120è minute. L'évolution favorable de tels cas après pancréatectomie gauche (LEGER) et la découverte histologique d'une hyperplasie langerhansienne plaident en faveur d'un hyperinsulinisme dans certains cas de pancréatites chroniques.

VI - PROBLEME DES COMPLICATIONS DEGENERATIVES

La possibilité de complications dégénératives au cours des diabètes pancréatiques a longtemps été niée.

. LE COMPTE a pu écrire qu'il s'agissait plus "d'un déficit insulinique que d'un diabète " et que l'équilibre glycémique n'avait pas d'influence sur le développement des complications.

. BELL étudiant 77 pancréatites chroniques sur 60.000 autopsies ne retrouve aucune complication vasculaire.

- Cette constatation s'explique facilement :

. Le diabète des pancréatites chroniques est souvent tardif.
. La mortalité est souvent précoce avant qu'apparaissent les complications.

- L'absence de complications poserait un problème fondamental :

. Les complications du diabète sont-elles en rapport avec le taux glycémique et ses variations.

. ou sont-elles liées à un gène particulier, hérité en même temps que celui du diabète mais indépendant du trouble de la glycorégulation ?

- En faveur de la première hypothèse militant de nombreuses observations récentes de complications apparues au cours de diabètes secondaires à une pancréatite et secondaires à une pancréatectomie :

. en 1957 BURTONS voit se constituer une rétinopathie chez une femme jeune 3 ans après une pancréatectomie pour insulinome. Il n'y avait pas de prédisposition diabétique.

. DOYLE en 1964 étudie une neuropathie périphérique apparue 9 mois après une pancréatectomie pour réticulo-sarcome.11 ans après : Rétinopathie et atteinte rénale de type Kimmelstiel et Wilson sont apparues. Aucun antécédent familial de diabète n'est retrouvé.

- Dans le cadre des pancréatites chroniques, MAC DONALD et IRELAND mettent en évidence des lésions caractéristiques des capillaires glomérulaires. Il existe un épaississement de la membrane basale des capillaires au microscope électronique.

- Les faits cliniques. :

Dès 1947 SPRAGUE observe un cas de rétinite associée à une neuropathie et une glomérulosclérose diabétiques, apparues 9 ans après un diabète pancréatique.

KING en 1949 décrit une rétinite apparue dans les mêmes circonstances après 8 ans d'évolution.

. D'autres observations (BURTON I957, DUNCAN I958 ; DECKER I960) font état de complications génératives apparues respectivement après un délai de 2, 24 et 12 ans.

. En I961 SHAPER effectuant une étude en Ouganda retrouve 21 sujets présentant des complications neurologiques et oculaires d'un diabète secondaire à une pancréatite calcifiante.

. MARTIN et DETTWYLER en 1963 totalisent dans la littérature :

- 10 cas de rétinopathie
- 2 cas de néphropathie
- 5 cas de neuropathie

Ils présentent des cas personnels :

- 3 rétinopathies dont 2 indiscutables après 17 et 19 ans de diabète,
- 1 néphropathie de Kimmelstiel-Wilson
- 8 neuropathies d'étiologie intriquée (diabète alcoolisme, carences diverses).

. TUTIN en 1967 observe 4 cas de rétinopathie associée deux fois à une protéinurie et 3 fois à une neuropathie. L'ancienneté du diabète est de 7,9, 13 et 18 ans.

- Dans toutes ces observations chaque auteur s'est efforcé d'éliminer un diabète idiopathique concomitant, et en particulier

l'absence d'antécédents familiaux a été confirmée.

- le caractère commun essentiel est l'apparition tardive de ces complications (7 à 19 ans). Ce facteur "Durée du diabète" (JOSLIN, WHITE, PIRART) déterminant dans les diabètes idiopathiques semble également capital dans les Diabètes des pancréatites chroniques, réduisant d'autant la différence entre ces deux formes.

- Peut-être la moindre fréquence des complications au cours des pancréatites est-elle en rapport avec la malabsorption associée, et l'hypolipémie habituellement observée.

VII - PARTICULARITES THERAPEUTIQUES

- Les mesures diététiques toujours indiquées sont rarement suffisantes (PARIS : 8 cas sur 22)

La restriction lipidique est le plus souvent associée.

- L'insulinothérapie s'avère fréquemment nécessaire, les doses restant de l'ordre de celles nécessaires en cas de pancréatectomie (20 à 30 unités par jour), les doses sont parfois plus importantes (PARIS : 3 fois/ 22 doses de 70 à 90 u/j)

- les variations considérables des doses d'insuline sont classiques ainsi qu'une tendance fréquente des accidents hypoglycémiques, SHAPER note 7 fois sur 20 la survenue d'hypoglycémies soudaines et occasionnelles dès l'instauration du traitement.

DIARRHEES et STEATORRHEES

CHEZ

LE DIABETIQUE

L'apparition d'une diarrhée chronique chez un diabétique peut faire poser la question de son mécanisme et de son rapport éventuel avec un déficit des sécrétions pancréatiques.

Le premier cas publié remonte à 1939 (BARGEN)
Deux ordres de faits peuvent être individualisés :

- THOMPSON en 1951, BOOKMAN en 1960 signalent des diarrhées survenues chez des diabétiques avec syndrome de malabsorption par atrophie villositaire.
- Par ailleurs, RUNDLES (1945) puis BAILLEX et SHERIDAN (1946) remarquent la fréquente association d'une diarrhée et d'une neuropathie diabétique. En 1956, BERGE constate cette association et observe dans ces cas, une muqueuse jéjunale normale.

VINNIK en 1962 puis WRUBLE et KALSER en I964 distingueront nettement ces deux formes :

- diarrhée par neuropathie diabétique ("Enteronévrose diabétique")
- diarrhée par association au diabète d'un syndrome de malabsorption primaire.

+ la possibilité d'un déficit pancréatique externe à l'origine de la diarrhée après avoir été évoquée par BERGE, a été niée par la plupart des auteurs.

L'inefficacité des extraits pancréatiques est en effet la règle.

L'étude comparée des sécrétions pancréatiques, après stimulation par la secrétine chez des sujets diabétiques sans complications, chez des diabétiques souffrant de diarrhée, et chez des témoins ne montre aucune insuffisance de sécrétion (AKTAN et KLOTZ) MALINS et FRENCH notent un taux normal de lipase et de trypsine et un taux d'amylase un peu abaissé.

+ L'étiologie intestinale bénéficie dans certains cas de preuves indiscutables.

Les épreuves radiologiques et les biopsies jéjunales mettent en évidence des images comparables à celles de la SPRUE.

Il existe une atrophie des villosités avec inflammation de la sous-muqueuse et hyperplasie des glandes de LIEBERKUHN.

Cette diarrhée survient habituellement chez un diabétique bien contrôlé et sans complication ; elle répond le plus souvent à la diététique ; le régime sans gluten améliore l'état général, régularisant le transit sans toutefois modifier l'aspect de la muqueuse intestinale. THOMPSON a remarqué la plus grande fréquence du diabète chez les enfants atteints de maladie coeliaque, que dans la population générale. Il n'a pas été déterminé si l'association d'une sprue à un diabète était fortuite ou si le trouble de la glycorégulation favorisait l'apparition d'une intolérance au gluten.

+ L'association d'une diarrhée et d'une neuropathie diabétique paraît plus spécifique.

DURET la décrit comme une diarrhée survenant chez un diabétique difficile à équilibrer et présentant ldes lésions dégénératives précoces.

La durée d'évolution du diabète est notable :

MALINS :

0 - 5 ans	7
5 - 10 ans	15
> 10 ans	5

L'atteinte neuroviscérale se caractérise dans les cas typiques par la coexistence de troubles urinaires (incontinence), d'impuissance, de troubles de la sudation et d'hypotension orthostatique.

Des signes périphériques de polynévrite sont retrouvés à l'examen.

La neuropathie agirait sur le transit par un double mécanisme :

- Des lésions de système nerveux autonome au niveau de l'intestin entraîneraient une hypermotricité, comparée par MALINS aux phénomènes observés après sympathectomie. La démonstration anatomique de lésions nerveuses n'a pas été apportée de façon formelle.

Une seule observation de FRANCOIS et MOURIQUAND montre une raréfaction avec altération des cellules ganglionnaires, modification des plexus d'Auerbach, avec prolifération d'éléments névrogliques.

- L'efficacité des antibiotiques dans certains cas, suggère un trouble de la flore microbienne intestinale.

Pour MALINS et FRANCE, les troubles de la motricité auraient pour conséquence le développement d'une flore inhabituelle, qui provoquerait l'évacuation rapide du colon.

SUMI effectuant une étude bactériologique du contenu gastrique par tubage, met en évidence une grande variété de germes et levures.

MALINS utilisant la chlortétracycline, fait disparaître la diarrhée de 16 malades sur 22.

Mis à part le traitement antibiotique, les autres mesures thérapeutiques sont moins spectaculaires.

- Pour BUCHAN, le contrôle du diabète suffit dans un certain nombre de cas.
- Les régimes laissant peu de résidu n'apportent pas d'amélioration significative.
- Le succès transitoire des extraits hépatiques rapporté par SHERIDAN et BAILEY s'explique peut-être par l'acide folique qu'ils contiennent.

DISCUSSION

A PROPOS DES

DOSSIERS PRESENTES

DISCUSSION A PROPOS DES DOSSIERS PRESENTES

Leur place dans le cadre présenté ci-dessus.

1. CAS N° 1 : Mme PLE... J. née en 1935

LA PANCREATITE :

Le diagnostic de pancréatite calcifiante est fait en 1965, de façon fortuite, à l'occasion d'une poussée de pyélo-néphrite. La malade est âgée de 30 ans, et le diabète est connu déjà depuis 12 ans.

L'anamnèse permet de fixer,approximativement le début clinique de la maladie à l'année 1958 (23 ans) quand apparaît la diarrhée graisseuse. Cette stéatorrhée n'est objectivement confirmée que sept ans plus tard.

Il s'agit d'une pancréatite monosymptomatique, et indolore, apparue chez une femme jeune diabétique connue. L'intoxication alcoolique et tabagique peut être éliminée de façon certaine. Le bilan phosphocalcique se révèle normal.

Les facteurs nutritionnels sont en rapport avec le régime hypoglucidique fixé à 180 grammes d'hydrates de carbone par jour. Il n'y a pas d'antécédent familial de pancréatite. Il n'y a pas de pathologie associée, mise à part, l'infection pyélonéphrétique, en particulier aucune notion de tuberculose. On note les antécédents ourliens.

Les examens radiologiques biliaires sont normaux, et éliminent une lithiase biliaire ; il n'y a d'ailleurs aucune symptomatologie

digestive.

Il n'y a pas d'affection pulmonaire (asthme, bronchite chronique...), ni d'ulcère digestif... pouvant évoquer une mucoviscidose. Le test à la sueur n'a pas été pratiqué.

LE DIABETE.

Fait important, l'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent familial de Diabète.

L'intervalle de temps entre le Diagnostic de diabète et le début supposé de la pancréatite est de 12 ans.

Le Diabète est en effet révélé à l'âge de 11 ans en 1946 et paraît du moins dans les premières années difficile à équilibrer. Son traitement nécessite des doses relativement importantes d'insuline (60 unités en I958).

Sur le plan biologique les lipides sanguins ne sont pas abaissés, le cholestérol est même à 2,80 g/l en 1970.

L'évolution générale de ce diabète : après des débuts d'équilibration difficiles (2 accidents cétosiques, deux comas hypoglycémiques) l'évolution est relativement stable.

Les complications apparaissent de façon tardive et dissociée :

- la rétinopathie diabétique apparaît vers 1962 après 16 ans d'évolution.

- Il n'y a pas de complication coronarienne clinique ou électrique, pas de signes cliniques d'artérite des membres inférieurs, l'indice oscillométrique conserve une valeur correcte. L'anatomopathologiste confirme d'ailleurs l'absence de lésions d'atherome

coronarien ou aortique.

- l'atteinte rénale purement diabétique est cliniquement difficile à individualiser, du fait de la pyélonéphrite associée. Elle est toutefois manifeste histologiquement (ponction biopsie rénale et vérification).

- Il existe une neuropathie périphérique avec abolition des réflexes achiléens et rotuliens.

- Il est possible de faire le bilan des arguments en faveur d'une pancréatite secondaire du Diabète ainsi que des objections que l'on peut opposer :

On peut en effet affirmer que le Diabète est en fait secondaire à une pancréatite parfaitement latente, si l'on excepte la stéatorrhée qui n'a jamais fait l'objet des doléances de la malade.

L'absence d'antécédents familiaux de Diabète à l'interrogatoire va contre le diagnostic de diabète idiopathique.

Les arguments en faveur d'une atteinte primitivement exocrine sont toutefois assez nombreux :

1. Arguments d'ordre chronologique : l'âge d'apparition du diabète (11 ans) suppose, s'il est secondaire à une pancréatite que celle-ci ait été tout-à-fait précoce, d'autant que le diabète des pancréatites est plus souvent tardif. Les pancréatites survenant dans la première décennie sont extrêmement rares, en l'absence de notion d'antécédents familiaux ou de mucoviscidose.

2. La pancréatite apparaît cliniquement 12 ans après le diabète ce qui représente un temps de latence assez remarquable. On sait en effet que les pancréatites chroniques calcifiantes et en particulier indolores sont exceptionnelles.

3. On ne retrouve pas le terrain habituel ni les facteurs favorisants des pancréatites chroniques tels qu'ils ont été exposés plus haut.

On ne retrouve aucune étiologie capable d'entraîner une pancréatite secondaire.

4. Biologiquement, le bilan lipidique montre un cholestérol élevé (2,80 g/l à l'âge de 35 ans) ce qui est classiquement inhabituel dans le diabète secondaire à une pancréatite.

5. La tendance naturelle de ce diabète à la cétose (deux comas acidocétosiques) est possible mais rare.

6. Les doses d'insuline nécessaires sont assez importantes (30 unités d'insuline ordinaire + 30 unités d'insuline protamine zinc)

Les complications dégénératives observées chez cette malade ne peut être un argument pour ou contre le diabète primitif puisque l'on sait qu'une durée d'évolution assez longue permet de les voir apparaître.

o

2. CAS N° 2 : M. SIM.... (h) née en 1916

LA PANCREATITE

En 1966 une urographie intraveineuse pratiquée en décours d'une crise de coliques néphrétiques permet de découvrir des calcifications abdominales dont les rapports avec l'aire pancréatique ne sont pas affirmés.

Le diagnostic est établi en 1972 sur :

- des douleurs de type pancréatique
- des calcifications pancréatiques sur des clichés biliaires, confirmation des clichés anciens.

On peut donc dire que la pancréatite est apparue cliniquement en 1972 à l'âge de 56 ans, et qu'elle existait radiologiquement en 1966 (après 16 ans d'évolution du diabète).

L'origine rénale des douleurs étiquetées coliques néphrétiques peut être discutée :

- absence de signes proprement urinaires
- certaines douleurs pancréatiques prennent un aspect de coliques néphrétiques gauches (HEULLY). Les crises, douloureuses de 1972 furent totalement différentes et typiquement pancréatiques (transfixiantes à irradiation dorsale...)

- Il n'y a jamais eu de stéatorrhée. On n'a pas retrouvé d'antécédents familiaux de pancréatite. L'intoxication alcoolo-tabagique est exclue. Il n'y a pas de lithiase biliaire. Le bilan phosphocalcique n'a malheureusement pas été pratiqué.

LE DIABETE

On retrouve des antécédents familiaux de diabète (père et soeur).

Le diabète est découvert fortuitement en 1952 à l'âge de 36 ans. Le sujet n'est pas et n'a jamais été obèse. L'intervalle entre le diabète et le début clinique de la pancréatite est de 20 ans. Sur le plan radiologique il n'est que de 16 ans.

Ce diabète n'est pas insulino dépendant : on note cependant

que les besoins en sulfamides se sont progressivement accrus au fil des années.

Biologiquement, il s'agit d'un diabète très modéré sans tendance à la cétose. Le bilan lipidique est normal. Les complications sont inexistantes après 20 ans d'évolution (pas de rétinopathie, néphropathie, angiopathie).

En reprenant la suite des évènements il semble que le cas de M. SIM... ne soit pas absolument convaincant. Pour ce qui est du diabète, il s'agit d'un diabète modéré sulfamidosensible dénué de complications survenu chez un sujet relativement jeune non obèse et sans antécédents d'obésité. Il pourrait correspondre à la définition classique du diabète des pancréatites. Son évolution dans l'ensemble défavorable sur le plan thérapeutique (augmentation progressive des doses) pourrait le faire ranger dans le cadre des diabètes secondairement insulino-dépendants tardifs (DEUIL).

Il n'a toutefois pas été décrit de délais d 'installation de l'insulino dépendance de cet ordre (20 ans)

Les arguments en faveur d'une pancréatite secondaire au diabète sont les suivants :

- l'importance latente clinique de cette pancréatite calcifiante qui si elle précédait le diabète aurait du rester indolore au moins 20 ans.

- Par ailleurs on ne retrouve pas de facteurs favorisants d'une pancréatite calcifiante (avec la réserve qu'implique l'absence de bilan parathyroïdien). Il n'y a pas de cause possible d'une pancréatite secondaire.

- Enfin il existe des antécédents familiaux importants de Diabète ce qui complique le problème et représente un argument de poids en faveur d'un diabète idiopathique.

3. MALADES RETROUVES DANS LA LITTERATURE

- MALADE DE DUNCAN 1958

La pancréatite apparaît 8 ans après le diabète. Celui-ci est modéré insulino-dépendant et entraîne des complications oculaires et neurologiques après 24 ans d'évolution.

- MS NEE en 1899

Chez un sujet ayant des antécédents familiaux un diabète insulino-dépendant est découvert à 37 ans suivi 7 ans après de l'apparition d'une pancréatite.

Dans ces deux cas l'argument est d'ordre chronologique.

- CAS N° 4 de CANIVET et BATTESTI

Il existe des antécédents familiaux et la pancréatite apparaît 4 ans après le diabète. Les auteurs eux-mêmes en concluent qu'il est difficile d'affirmer la responsabilité de la pancréatite dans l'étiologie du diabète. L'histoire se résume donc à la survenue d'une pancréatite calcifiante chez un sujet déjà diabétique.

- -

CONCLUSIONS

Ces deux cas de pancréatites chroniques calcifiantes dont le diagnostic est établi chez deux diabétiques jeunes, des années après l'apparition du Diabète sont étudiés dans leurs rapports avec le terrain sur lequel elles sont apparues.

Il est évident que l'étude d'une série aussi restreinte ne peut permettre de conclure formellement ; faute en particulier de pouvoir fixer avec certitude la date d'apparition de la pancréatite.

Toutefois, l'aspect particulier de certaines manifestations et surtout l'étude de la chronologie respective des faits posent ici le problème d'une cause unique dans l'apparition des deux syndromes : Insulite d'étiologie inconnue, entraînant en premier lieu un diabète avec atteinte exocrine concomitante plus lente à se manifester.

Quelles sont les causes connues pouvant atteindre les deux pôles pancréatiques ? Mucoviscidose, infection virale, maladie auto-immune...

En conclusion, il faudrait même dans le Diabète juvénile, en l'absence d'hérédité surtout, tenter de déceler par un bilan soigneux une cause éventuelle même rarissime d'atteinte pancréatique.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : P. MILLIEZ

Vu :
Le Doyen :

Signé : P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

ASSISES DE MEDECINE

Assises Départementales sur les Pancréatites aigues et chroniques. Ass. Med. 1967 - 22 - 167.

BAQUET (R.) . CHEVRIER (G.)

Le diabète ourlien existe-t-il ?

Le Diabètee 1960 - 8 - 168.

BARBIER (P.) , BERGE (S.) , JACOBS (E.)

Pancréatopathies et Diabète

Acta gastrenterol Belgica 1967 - 30 - 329.

BELL (E.T.)

Pancreatitis - surgery I958 - 43 - 527.

BOSCH (A.)

Troubles de la glycorégulation et Pancréatite chronique.

Thèse Lyon 1963 N° I52

BOUR (H.)

Etiopathogénie du Diabète sucré

Rev. du Praticien 1968 T XVIII N° 26 - 3679

BROCQ (P.), ALBEAUX-FERNET (M.)

Pancréatites chroniques expérimentales

Journées françaises de gastro-entérologie

1965-185.

CANIVET (J.), BATTESTI (J.P.)
Le diabète des affections pancréatiques
Le Diabète 1961 - 5 - 191.

CAROLI (J.), MORTIAUX (A.), PRIGEN (M.)
Pathogénie des Pancréatites chroniques
Acta gastro entérol. Belgica 1960-23-347.

CHAMBRIER
Diarrhée chez le Diabétique
thèse Paris 1963 n° 586

COMFORT (M.W., GAMBILL (E.E.)
Chronic relapsing pancréatitis
gastro enterology 1946 - 6 - 1239

DARNAUD (C.)
Le Diabète des pancréatopathies chroniques
Rev. Hepatologie 1955.5.285

DAVIES (A.E.) BADENOCH
Iron absorption in Pancreatic
Disease Lancer 1962-2-6

DECKERT (T.)
Late Diabetic manifestations in "Pancreatogenic"
Diabetes Mellitus - Acta Med. scandinav
I960 - I68 - 438

DEUIL (R.), MAGDELAINE (M.)
Quand faut-il rechercher une pancréatite au
cours du Diabète ?
Entr. Bichat 1961 - 205

DEUIL (R.), PUECH (H.), MUNDLER (B.)
Le diabète secondairement insulino dépendant de l'adulte
entr. Bichat 1968 - 387.

DOYLE
Fatal Diabetic glomerulosclérosis after total
pancreatectomy New Engl. J. Of Med I964-270-623

DUBARRY (J.J.), QUINTON (A.) BEYLOT (J.)
Pancréatites chroniques -
Journ. de Med.de Bordeaux 1967.12.1837

DUNCAN (L.J.P., MAC FARLANE (J.S.)
Diabetic retinopathy and nephropathy in
Pancreatic Diabete Lancet 1958.1.822

DURET (R.), MAINGUET (P.) THYS (O.)
Les diarrhées et steatorrhées dans le Diabète
Acta gastro enterol. Belgica 1967 XXX 313

EYGUEM (A.)
Les anticorps anti-pancréatiques
Journées arm. de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu
Paris 1965-57 Ed. Med. Flammarion

FREZAL (J.), FEINGOLD (J.), BRIARD-GUILLEMOT (M.L.)
L'hérédité du Diabète
Revue de Med. I970 - 14 - 785

GALLET - LESTRADET
Physiopathologie et diagnostic biologique de
la Mucoviscidose Revue du Prat.I967 XVII 25

GEPTS (W.)

A propos des lésions d'insulite dans le pancréas de diabétiques humains.
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu
Paris 1966 - 117 - Edition Médicale Flammarion.

HARDY-WELIN

Les pancréatites chroniques familiales.
Journées françaises de gastro-entérologie 1965 - 209

HERAUD (M.) - SAILLARD (J.)

Formes étiologiques des pancréatites chroniques.
Lille Médical 1967 - 12. 6. 724.

ISRAEL (L.), CHIMENES (H.), DEBRIS (M.),KLOTZ (H.P.)

Incidence et rôle étiologique de la mucoviscidose dans le diabète de l'adulte.
Presse Médicale 1961 - 69 - 176.

KLOTZ (H.P.), ISRAEL (L.), CHIMENES (H.), DEBRILS (M.)

Mucoviscidose - Journées annuelles de diabétologie ede L'Hôtel Dieu à Paris 1962 - 123
Edition Médicale Flammarion.

KREMER (H.U.)

Juvenile Diabètes as a sequel to mumps. Amer.J. of Medicine 1947 - 3 - 255.

LAMY (M.), FREZAL (J.), REY (J.)

Hérédité du diabète sucré. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris 1961.
Editions Médicales Flammarion.

LEGER (L.)
Modalités évolutives de la lithiase du pancréas.
Presse Médicale 1962. 70 N° 4 - 169

LESCUT (J.), FOURLINNIE (J.C.)
Troubles de la glycorégulation au cours des pancréatites chroniques.
Lilles Medical. I967 - 12.6.719

LESCUT (J.), GERARD (A.), FOURLINNIE (J. Cl.), PARIS (J.Cl.)
Les troubles de la glycorégulation au cours des 115 cas de pancréatites chroniques.
Lille médical 1968. 13 - 1 - 46.

LEVRAT (M.), DESCOS (L.), MOULINIER (B.), PASQUIER (J.)
Evolution au long cours des pancréatites chroniques
Arch.Franc. des maladies de l'appareil digestif.
1970 - 59 N° I. 2. 518

MAIMON (S.N., KIRSNER (J.B.), PALMER (WL.)
Chronic relaping pancréatitis
Archiv. Int. Med 1948 - 81 - 56.

MALINS (JM), FRENCH (JM),
Diabetic Diarrhoea
Quart. Journées Médicales 1957 - 26 - 476

MARTIN E., DETTWYLER.
Le diabète des pancréatopathies chroniques.
Journées annuelles de diabétologie de l'hôtel-Dieu
PARIS I963 (55)
Editions Médicales FLAMMARION.

MARTIN (L.), CANSECO (J.D.)
Pancreatic Calculosis
J.A.M.A. 1947 - 135. 1055.

MERCADIER (M.)
Pancréatite chronique récidivante.
Revue du Praticien 1955 V - 23 - 2361

MERCADIER (M.), VAYRE (P.), BOURBEAU (D.)
Etude étiologique et anatomopathologique de la pancréatite chronique.
Journées françaises de gastro-entérologie 1965 - 235.

NEZELOF (C.), TIPMAN.
La place de la malade fibro kystique du pancréas chez l'adolescent et l'adulte.
Rev.Et Clinique et biologique 1963 - VIII - 817.

PAPPO (E.)
Les manifestations digestives du diabète.
Cahiers Médecine 1972 13 (3) 203.

PARIS (J.), FOURLINNIE (JC.), GERARD (A.), PARIS (JC.), LINQUETTE (M.)
Les troubles de la glycorégulation au cours des Pancréatites chroniques.
Arch.Franc. des mal. de l'App. digestif
PARIS 1967 - 57-6 et 7 - 575.

PAVEL (I.) , PEIPTEA (R.)
Problèmes que pose l'hérédité diabétique
Journ. Ann. de Diabetol. de l'H.D. Paris
1965 Ed. Med. Flammarion.

PERRIER (CV)
Considération de quelques facteurs étiologiques dans la pancréatite chronique
Journ. Franç. de gastro-entéro. 1965-229.

PHILLIPS (A.M.)
Chronic Pancreatitis - Pathogenesis and clinical features
Arch. of Int. Medicine 1954 - 93- 337.

ROBERT (H.)
Pancréatite chronique récidivante
Encycl.Med.clin. 1956 III 2503 A'°

SARLES (H.), MURATORE (R.), SARLES (JC)
Les Pancréatites chroniques de l'adulte
Journ. Franc. de gastro-entérol. 1965-195.

SARLES (JC.)
Pancréatites chroniques de l'adulte
Thèse Marseille 1959 N° 37.

SCHUMACKER
Acute Pancreatitis and Diabète
Ann. Surg. 1940 - 112 - 177

SHAABAN (M.)
Contribution à l'étude du Diabète et des états para-diabétiques au cours des pancréatites chroniques. Thèse 1960 Lyon N° 626.

SHAPER (A.G.)
Observations on the incidence and nature of chronic pancreatic disease in African Diabetic in Uganda.
4è. Congrès de la Fédér. Intern. du Diabète 1961

SUMY (SM.), FINLAY (J.M.)
On the Pathogenesis of Diabetic steatorrhea
Ann. of Int. Med 1961 - 55 - 994

TUCKER
Vanishing pancreatic calcifications in chronic pancreatites. Sign of pancreatic carcinoma
New. Engl. I. Med. 1963-268-31

TUTIN (M.)
Diabete et pancreatopathies
Gaz. Med. france 1966 - 73 (1-1) 17

TUTIN (M.), BOUR (H.)
Le diabète des pancréatites chroniques. Revue du prat. XVI 1966 - 25 - 3355

TUTIN (M.) RATHERY (M.), ROUSSELIE (F.)
L'angiopathie spécifique dans les diabètes secondaires à des pancréatites et à des hémochromatoses - Journ. ann. de diabétologie de l'H.D. Paris 1967 - Edit. Medic.Flammarion.

UHRY
Mucoviscidose et diabète sucré de l'Adulte
la clinique I961 - 56 - 461.

VACHON (A.), CUFFIA (C.), SHAABAN (M.)
Les troubles de glycorégulation au cours des pancréatites chroniques et des lithiases du Pancréas.
Le Diabète 1960 - 8 - 161

VACHON (A.), LEHMANN
Traitement médical des pancréatites chroniques de l'Adulte
Revue Int. Hépatol. 1955 - 6 - 783

VINNIK (IE), KERN (F.), STRUTHERS -E)
Malabsorption and the diarrhoea of diabetes mellitus. Gastro-entérol. 1962. 43. 507

WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.)
Proc. Soc. Exper.biol.Med. 1954 - 87 - 314

WILLIAM (R.D.)
Chronic pancreatitis
Ann.J. of Medecine 1949 - 7 - 137

WRUBLE (LD), KALSER (M.H.
Diabetic steatorrhea - a distinct entity
Ann.J. of Medecine 1964 - 37 - 119

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !